

18. Bölüm

KARDİYAK KONTRAKTİLİTE MODÜLATÖRLERİ

Koray DEMİRTAŞ¹

Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin (ESC) en güncel (2016) Kalp yetmezliği (KY) tanı ve tedavi kılavuzuna göre henüz kanıtların barorefleks aktivasyon terapisi, vagal stimülasyon, diyafragmatik pacing ve kardiyak kasılma modülasyonu dahil olmak üzere diğer terapötik teknolojiler için spesifik rehber önerileri vermek için yetersiz olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁾

ESC Kalp yetmezliğinde bu tür yeni modülatör cihaz tedavilerine yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir. Optimal Tıbbi Tedaviye rağmen semptomatik kalan ve CRT endikasyonu bulunmayan HFrEF hastaları için yeni cihaz tedavileri önerilmiştir ve bazı durumlarda birçok Avrupa Birliği (AB) ülkesinde klinik kullanım için onaylanmıştır ancak bilimsel çalışma değerlendirmeleri safhasındadır.⁽¹⁾

Kardiyak kontraktilite modülasyonu (CCM), yerleştirme yönteminde CRT'ye benzer, ancak ekstra sistolik kasılmaları aktive etmeden kasılma performansını arttırmak için mutlak refrakter dönemde ventrikülün kontraksiyona neden olmayan elektriksel uyarılmasını içerir. CCM, normal QRS süresi (<120 ms) olan NYHA Sınıf II-II'de Azalmış Ejeksiyon fraksiyonlu (HFrEF) hastalarda uygulanmıştır.^(2,3) Meta-analiz sonuçlarına göre egzersiz toleransında (pik VO₂) ve

yaşam kalitesinde (Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam Anketi) bir iyileşme göstermiştir. Bu nedenle, seçilmiş KY hastalarında CCM düşünülebilir. CCM'nin KY morbidite ve mortalitesi üzerine etkisi henüz yeni çalışmalar gerektirmektedir.⁽¹⁾

Bu ESC kılavuzundan sonra literatüre girmiş yeni çalışmalar ile yeni gelişen bu tedavi yöntemi araştırılmaya devam edilmektedir.

KARDİYAK KONTRAKTİLİTE MODÜLASYONU CİHAZ UYGULAMA, ETKİ MEKANİZMALARI KLİNİK VE ÖLÇÜLEBİLEN İYİLEŞTİRİCİ SONUÇLARI

CCM cihazı (Impulse Dynamics®, Stuttgart, Almanya)

CCM cihazı (Impulse Dynamics®, Stuttgart, Almanya) inovasyonundan bu yana birkaç nesil gelişim göstermiştir. CCM iletimi için Optimizer Sistemi, kalp pili ile benzer şekilde bir puls jeneratöründen ve intrakardiyak elektrotlardan oluşur. Cihazın önceki versiyonlarında (3 lead'li), algilama için bir atriyal lead de kullanılıyordu yeni versiyonlarda atriyal lead'i olmayan (2 ventriküler

¹ Uzman Doktor, Ankara Şehir Hastanesi, koraydemirtas@gmail.com

Diğer Sonuçlar

Kuschyk ve arkadaşlarının yaptığı küçük retrospektif çalışmada, sol ventrikül ortalama EF anlamlı olarak $23,1 \pm 7,9$ 'dan $29,4 \pm 8,6$ 'ya yükseldi ve ortalama diyastol sonu ve sistol sonu çapları $66,5 \pm 7,7$ ve $57,9 \pm 7,8$ mm'den $64,6 \pm 8,9$ ve $54,8 \pm 9,2$ mm'ye anlamlı ölçüde azaldı. Kalp yetersizliği kötü sonuçlarıyla güçlü korelasyonu olan ortalama NT-proBNP değerleri de azalmış olarak bulundu.⁽¹³⁾

FIX-HF-5 ve FIX-HF-5C araştırmacıları, EF < 35 olanlara kıyasla CCM'nin EF ≥ 35 'i olan hastalar üzerinde özellikle güçlü bir etkisi olduğunu gözlediler. Kontrole kıyasla, EF ≥ 35 alt grubundaki tedavi etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı ve pVO₂'yi $1,76$ mL/kg/dak arttırdığı, MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) 15 puan düzeldiği, NYHA fonksiyonel sınıfında tedavi edilen hastaların %71'inde 1 sınıf seviyesi düzeldiği gözlemlendi. Ayrıca 6MHWt mesafesinde kontrol grubundaki artışa ($9,3 \pm 87,4$ m) kıyasla, tedavi grubunda ($43 \pm 80,7$ m) daha çok arttığı gözlemlendi.⁽¹¹⁾

Güncel olarak 2019 yılında yayınlanan FIX-HF-5 faz 1-2, ve FIX-HF-5C çalışma popülasyonlarının standart medikal tedavi ve standart tedaviye CCM eklenmesi ile oluşan test kolunun maliyet etkinlik analizi ile karşılaştırıldığı meta analizde, CCM tedavisinin maliyet etkin olduğu bulunmuştur.⁽¹⁶⁾

Tablo 1: Gün literatürde CCM'nin başlıca yararlı etkileri.

Kardiyak Kontraktilite Modülasyonu (CCM) iyileştirici Sonuçları

MLHFQ skorunu düzeltir; (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

6 dakika yürüme mesafesini uzatır. 6MHWt (6-minute hall walk test)

NYHA Fonksiyonel kapasite sınıf puanını düşürür. (New York Heart Association)

pVO₂'yi artırır (peak oxygen uptake Volume)

Güvenlidir (komplikasyon oranını artırmaz)

Mortaliteyi azaltır

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları azaltır

Sonuç

Literatürün bu alanda yeni elde ettiği veriler zaman geçtikçe artmaktadır. Orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan ve kalıcı NYHA Sınıf II-III kalp yetmezliği semptomları olan CCM'nin en büyük uzun vadeli prospektif Registry çalışmasında (CCM-REG) umut verici sonuçlar ortaya konmuştur. Başlangıçtan 3 yıllık takipten sonra CCM, kalp yetmezliği yatışlarında, daha az süreli, randomize çalışmalarda gözlemlenene benzer bir azalma ortaya koymuştur. Fonksiyonel durumdaki ve yaşam kalitesindeki iyileşmeler en az 24 aya kadar görülebilmektedir. Toplam kohortta Seattle Kalp Yetmezliği Modeli'nin öngördüğüne kıyasla 3 yıllık sağkalımda herhangi bir bozulma görülmemiştir; LVEF'si %35 ila %45 arasında olan hastalar CCM'den daha fazla sağkalm faydası elde edebilmektedir.^(17,18)

Bu nedenle, gerçek yaşam verisi olarak karşımıza çıkan bu veriler ile daha önceki küçük çalışmalarla tutarlı olarak, LVEF'si %25 ila %45 arasındaki kohortun, uzun süre yaşam kalitesinde ve fonksiyonel kapasitede iyileşme ile CCM'den önemli klinik fayda sağladığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.
2. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011;161:329-337.e2.
3. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008;29:1019-1028.
4. Röger S, Said S, Kloppe A, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. J Cardiol. 2017;69:326-332.
5. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. Nat Rev Cardiol. 2013;10:584-598.
6. Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann F, et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise into-

lerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. *Int J Cardiol.* 2016;203:1061–1066.

7. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1019–1028
8. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002;90:1307–1313.
9. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395–1405.
10. Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, et al. FIX-HF-5C Investigators and Coordinators. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail.* 2015;21:16–23.
11. Abraham WT, Kuck K, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6:874–883.
12. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;175:352–357.
13. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015;183:76–81.
14. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209:291–295.
15. Müller D, Remppis A, Schauerte P, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106: 893–904.
16. Witte K, Hasenfuss G, Kloppe A, et al. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration. *ESC Heart Fail.* 2019;6:1178–1187.
17. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1103–1113.
18. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116:392–398.